

# GHB-detoxificatie in Nederland

Boukje Dijkstra, Arnt Schellekens en Cor de Jong\*

Het dagelijks intensief gebruiken van GHB kan leiden tot GHB-afhankelijkheid. In 2009 nam de hulpvraag naar begeleide GHB-detoxificatie in Nederland aanzienlijk toe. De onthoudingssymptomen tijdens detoxificatie konden ernstig zijn, maar detoxificatiemethoden waren onvoldoende onderzocht. Er was geen richtlijn voor GHB-detoxificatie voorhanden, die toepasbaar was in de verslavingszorg. In dit artikel geven we een overzicht van de ontwikkeling van GHB-detoxificatie in Nederland, bespreken we de dilemma's binnen de klinische praktijk, besteden we aandacht aan de landelijke GHB monitor en plaatsen we dit in het perspectief van de aanwezige (inter)nationale literatuur over GHB-detoxificatie. We sluiten af met aanbevelingen voor de toepassing en verdere ontwikkeling van de GHB-detoxificatie.

## Inleiding

Het gebruik van GHB werd aan het eind van de vorige eeuw populair in het uitgaanscircuit. Het werd gebruikt als lustopwekkend middel, vanwege het euforische effect en om spiermassa te ontwikkelen. Volgens een risicoschatting van de Inspectie voor Gezondheidszorg (Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs, 1999) vormde het gebruik van GHB een groot risico voor de individuele gezondheid, maar was er geen risico op lichamelijke of geestelijke afhankelijkheid. Er werd verondersteld dat GHB een hoge mate van zelfcorrectie heeft, vanwege de onaangename bijeffecten. Rond de eeuwwisseling verschenen in de internationale literatuur echter de eerste

\* Dr. B.A.G. Dijkstra is onderzoeker bij het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction te Nijmegen. E-mail: boukje.dijkstra@gmail.com.  
Dr. A.F.A. Schellekens is psychiater bij Radboudumc en het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction te Nijmegen.  
Prof. dr. C.A.J. de Jong is wetenschappelijk directeur van het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction te Nijmegen.

artikelen over het mogelijk ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid bij herhaald GHB-gebruik. Casusbeschrijvingen, vooral uit de Verenigde Staten, laten relatief milde symptomen zien (zoals slapeloosheid, tremoren en angst) na het stoppen met dagelijks gebruik van hoge doseringen GHB. De symptomen komen overeen met een alcoholonthoudingssyndroom, maar dan met een veel snellere start na de laatste dosering. De duur van de onthouding varieert in deze casusbeschrijvingen van vijf tot twaalf dagen (o.a. Craig e.a., 2000; Galloway, Frederick & Staggers, 1994; Galloway e.a., 1997; Tunnicliff, 1997). Hierop volgde in 2002 de voorzichtige conclusie van het European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2002) dat bij langdurig gebruik van hoge doseringen GHB mogelijk lichamelijke afhankelijkheid kan worden geobserveerd. Tegenwoordig bestaat er geen twijfel dat tolerantie voor en afhankelijkheid van GHB bestaan bij dagelijks gebruik van GHB. Brunt, Van Amsterdam en Van den Brink (2013) beschrijven in hun review dat onthoudingsverschijnselen optreden bij gebruik meer dan viermaal per dag, gedurende twee tot vier weken, met een dosis van circa 18 g per dag.

Ook wat betreft de behandeling van onthoudingsverschijnselen waren er rond de eeuwwisseling slechts enkele casusbeschrijvingen. Deze laten zien dat onthoudingssyndromen met lage doseringen benzodiazepinen goed te behandelen zijn (Addolorato e.a., 1999; Price, 2000). Andere patiënten laten daarentegen ernstig gecompliceerde onthoudingssyndromen zien (zoals verwardheid, delirium, psychosen en hieruit voortvloeiende agitatie; Chin, 2001; Craig e.a., 2000; Dyer, Roth & Hyma, 2001; Schneir, Ly & Clark, 2001). McDonough e.a. (2004) vonden aanwijzingen dat een kortere interval ( $p = 0,03$ ) en hogere GHB-dosering ( $p = 0,09$ ) geassocieerd zijn met een onthoudingsdelirium. Deze symptomen maakten behandeling op een intensive-careafdeling (IC) noodzakelijk, met hoge doseringen benzodiazepinen en/of aanvullend pentobarbital.

Sivilotti e.a. (2001) rapporteren vijf patiënten bij wie een resistentie voor hoge doseringen benzodiazepinen optrad. Miotto en Roth (2001) stellen, op basis van eigen ervaringen en de dan aanwezige casusbeschrijvingen, dat intensieve monitoring gedurende zeven tot veertien dagen in een medische setting noodzakelijk is bij GHB-afhankelijkheid. Zij concluderen voorts dat detoxificatiemethoden nog onvoldoende zijn onderzocht op effectiviteit en veiligheid, en doen een oproep om kennis uit te wisselen en behandelmogelijkheden voor GHB-afhankelijkheid te ontwikkelen die ziekenhuisopname niet langer noodzakelijk maken.

In dit artikel geven we een overzicht van de ontwikkeling van GHB-detoxificatie in Nederland en bespreken we dilemma's binnen klinische praktijk; dit plaatsen we in het perspectief van de aanwezige (inter)nationale literatuur over GHB-detoxificatie. We sluiten af met aanbevelingen voor de toepassing en verdere ontwikkeling van de GHB-detoxificatie.

### **Ontwikkeling GHB-detoxificatie in de Nederlandse verslavingszorg**

De afwezigheid van een duidelijk detoxificatieprotocol en de noodzaak voor intensieve medische monitoring zorgden rond 2002 voor een dilemma in Nederland. Vanwege de hoge doseringen van benzodiazepinen en het risico op ernstige complicaties waren verslavingszorginstellingen huiverig om GHB-afhankelijke patiënten voor detoxificatie en behandeling op te nemen. In de Nederlandse ziekenhuizen waren er wel mogelijkheden aanwezig om een patiënt intensief te monitoren en direct medisch in te grijpen, maar viel de behandeling van patiënten met verslavingsproblematiek niet binnen de primaire doelgroepen. Patiënten dreigden hierdoor tussen wal en schip te vallen.

Dit vormde de aanleiding voor Novadic-Kentron om, in samenwerking met Tactus, in 2003 twee patiënten klinisch te laten ontwennen, met behulp van het afbouwen van farmaceutisch bereide GHB, op geleide van zorgvuldig gemeten onthoudingssymptomen. De inhoudelijke rationale voor deze afbouw kwam overeen met die van opiaten- en benzodiazepinendetoxificatie, waarbij het geleidelijk verminderen van de dosering zorgt voor veilige en acceptabele onthoudingsklachten. Een afbouwschema met een middel met zeer korte halveringstijd was in de wetenschappelijke literatuur nog niet beschreven. Gezien de gunstige ervaringen die bij deze twee patiënten waren opgedaan, werd deze methode vervolgens vaker toegepast. De instroom bleef beperkt; met een enkele instelling kon men de vraag naar GHB-detoxificaties voldoende aan.

In 2009 haalde de realiteit de verslavingszorginstellingen echter in. De GHB-problematiek steeg snel en de wachtlijsten voor GHB-detoxificatie werden langer. Andere verslavingszorginstellingen meldden tijdens de detoxificatiefase met behulp van benzodiazepinen wisselende ervaringen, variërend van afwezigheid van complicaties tot delirante beelden in 50% van de gevallen. Het is onduidelijk welke protocollen hierin gevolgd werden; ook systematische observaties ontbraken.

Bij veel verslavingszorginstellingen zorgden de ervaringen en angst van hulpverleners ervoor dat patiënten niet bij hen terechtkonden. Er waren nationaal en internationaal geen interventies systematisch onderzocht, waardoor er geen richtlijn beschikbaar was; zonder richtlijn

bestond er geen consensus over de behandeling (De Jong e.a., 2013). Om tot een structurele oplossing te komen, bundelden verschillende verslavingszorginstellingen hun krachten. Een pilotstudie bij 23 patiënten in 2008 liet zien dat detoxificatie middels farmaceutische GHB een uitvoerbare en veilige methode is om patiënten met GHB-afhankelijkheid te detoxificeren (De Jong e.a., 2012). Daarom werd besloten deze methodiek stapsgewijs verder uit te werken en te protocolleren. Hiervoor werd subsidie van het ministerie van VWS verkregen en kwam de GHB monitor i.o tot stand, een Resultaten Scoren-project dat door het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (NISPA) werd gecoördineerd en uitgevoerd. De monitor had als doel de kwaliteit van de behandeling te monitoren en te bewaken, kennis en ervaring uit te wisselen, zicht te krijgen op de populatie en tot een landelijke 'practise-based' richtlijn te komen. Zeven bij Resultaten Scoren aangesloten verslavingszorginstellingen besloten deel te nemen. Expertmeetings voor en tijdens het project zorgden voor consensus in de behandelmethode.

De onderzochte methode werd beschreven in een detoxificatieprotocol (Kamal e.a., 2013). Dit protocol gaf verpleegkundigen en artsen steun en houvast bij de uitvoering van de detoxificatie. De methode bleek goed uitvoerbaar. De detoxificatie duurde gemiddeld 12,5 dag. De dagelijkse GHB-dosering die door patiënten gerapporteerd werd, was gemiddeld 57,7 g (gebaseerd op een gemiddelde concentratie van 650 mg/ml van de GHB-sstraatwaarde). De complicaties tijdens de behandeling werden als goed beheersbaar gekenmerkt. Zes van de 274 patiënten (2%) werden ter beoordeling doorverwezen naar een ziekenhuis of PAAZ. Zij werden dezelfde dag weer opgenomen in de verslavingszorginstelling voor verdere detoxificatie. Geen van de patiënten behoefde een opname op een medium-care- of intensive-careafdeling (De Weert-van Oene e.a., 2013).

### **Ambulante detoxificatie**

Naast intramurale detoxificatie ontstond bij patiënten behoefte aan ambulante GHB-detoxificatie. Hulpverleners vroegen om handvatten voor het maken van een inschatting, bij het uitvoeren van ambulante dan wel intramurale detoxificaties. Voor deze afweging werden - met medewerking van professionals in Nederland - criteria opgesteld, die een verantwoorde keuze tussen intramuraal en ambulant detoxificeren mogelijk maken. Patiënten die in aanmerkingen komen voor ambulante detoxificatie, gebruiken een relatief lage dosering GHB (< 32,5 g), zijn niet bekend met ernstige onthoudingsklachten of delier in de voorgeschiedenis, hebben een stabiel psychiatrisch toestandbeeld en

geen ernstige somatische aandoeningen (Kamal e.a., 2014). Deze adviezen komen overeen met McDonough e.a. (2004) die adviseren patiënten ambulant te detoxificeren met benzodiazepinen, als zij minder dan driemaal per dag of minder dan 30 g GHB per dag gebruiken. De in Nederland ontwikkelde practice-based aanbeveling beschrijft voor deze doelgroep een ambulante afbouwmethode met benzodiazepinen (Kamal e.a., 2013).

### **Detoxificatie met benzodiazepinen in Nederland**

Een van de doelstellingen was het vergelijken van detoxificatie met farmaceutische GHB met de internationaal gebruikelijke methode van afbouw met behulp van benzodiazepinen. Deze doelstelling werd helaas niet gerealiseerd. Wel werd in Nederland, parallel aan de GHB monitor, ervaring opgedaan met GHB-detoxificatie met behulp van benzodiazepinen. Deze ervaringen werden in Nederlandse tijdschriften gepubliceerd; in beide publicaties (Boonstra, 2011; Janssen van Raay, 2012) wordt verwezen naar de adviezen van McDonough e.a. (2004), waarin 38 casussen zijn geanalyseerd. In de meeste gevallen werden benzodiazepinen gebruikt in combinatie met andere medicatie.

Jellinek Arkin ontwikkelde vervolgens een instellingsrichtlijn op basis van diazepam (Boonstra, 2011): als de patiënt onvoldoende reageert op 100 mg diazepam per 24 uur, dan wordt zo nodig clonazepam en/of farmaceutische GHB gebruikt. Bij Jellinek Arkin werden volgens deze methodiek 45 patiënten zonder ernstige complicaties behandeld. Psychotische of delirante beelden waren binnen 24-36 uur verholpen.

Bouman GGZ ontwikkelde een instellingsrichtlijn, waarbij een combinatie van diazepam, propranolol en baclofen gebruikt wordt. Er werd ervaring opgedaan met veertig patiënten, waarbij de ervaring met één mannelijke patiënt is beschreven (Janssen van Raay, 2012). Deze patiënt gebruikte gemiddeld 39 g GHB (gebaseerd op een concentratie van 650 mg/ml). De duur van de behandeling was 18 dagen.

In de genoemde publicaties wordt niet duidelijk bij welke patiëntengroep de detoxificatie met behulp van bijvoorbeeld diazepam succesvol is toegepast. Ook ontbreekt informatie over het aantal malen dat farmaceutische GHB is voorgeschreven, de duur van de behandeling, de verslavingsernst, enzovoort. Zowel de GHB monitor als deze publicaties leverden dan ook onvoldoende evidentie om tot een gedifferentieerd advies te komen, ten aanzien van afbouw met benzodiazepinen of farmaceutische GHB.

## Terugvalmanagement

Een van de belangrijkste bevindingen van GHB monitor 1.0 was dat circa twee derde van de patiënten binnen drie maanden na detoxificatie terugviel in GHB-gebruik. De vraag was wat hiervan de oorzaak was en hoe de ondersteuning voor deze patiënten geoptimaliseerd kon worden. Hiervoor was het belangrijk meer inzicht te krijgen in het behandelverloop van patiënten na detoxificatie.

Psychosociale behandeling blijkt niet voor elke patiënt voldoende.

Medicatie kan abstinentie ondersteunen, doordat het de werking van de verslavende stof blokkeert, de craving vermindert en/of patiënten meer kunnen profiteren van psychosociale behandelingen.

Voor GHB is er nog geen effectief medicament beschikbaar. Er zijn aanwijzingen dat baclofen invloed heeft op craving (Cruz e.a., 2004; Gorsane e.a., 2013). Baclofen is, net als GHB, een GABA-B-receptor-agonist. Daarom wordt in de GHB monitor 2.0, behalve aan psychosociale interventies, ook aandacht besteed aan de mogelijke effectiviteit van baclofen op terugval bij GHB-afhankelijkheid.

## Conclusies

De verslavingszorg reageerde efficiënt op de snelle toename van GHB-problemen en -hulpvragen in 2009. De GHB monitor illustreert hoe samenwerking tussen verslavingsspecialisten en -instellingen succesvol kan zijn, om tot een gezamenlijke aanpak te komen. Door het budget van het project en de urgente situatie, kregen snelheid en praktische haalbaarheid voorrang op een mogelijk meer gecontroleerde studie. De GHB monitor laat zien dat deze onderzoeksvorm veel kan opleveren. Het zorgde voor een platform waar kennis en informatie kan worden uitgewisseld en creëerde de noodzaak om te komen tot een overdraagbare en gestandaardiseerde richtlijn die door elke verslavingszorginstelling (en daarbuiten) uitgevoerd kan worden.

Binnen twee jaar zijn alle deelnemende instellingen in staat gebleken deze complexe patiëntengroep een detoxificatieprogramma aan te bieden en verdwenen de problematische wachtlijsten. Ook andere, voorheen onderbelichte vragen, kunnen met een dergelijke aanpak beantwoord worden. Data zijn beschikbaar, om meer gedetailleerd naar de doelgroep en behandeling te kijken. Publicaties over het effect van bijvoorbeeld andere middelen op het onthoudingssyndroom, de psychiatrische comorbiditeit en kwaliteit van leven zijn in review. Deze informatie is zeer relevant, maar minder urgent in het licht van de situatie die was ontstaan. Vanuit wetenschappelijk oogpunt zouden een aantal doelstellingen beter beantwoord kunnen worden met meer gecontroleerde studies. De adviezen voor ambulante detoxificatie lijken internationaal en nationaal op

dezelfde lijn te liggen, maar moeten verder onderzocht worden. De indicatie voor klinische detoxificatie lijkt helder te zijn, maar welke detoxificatiemethode geïndiceerd kan worden voor welke doelgroep, is momenteel niet helder. De GHB monitor heeft hierin geen nieuwe inzichten opgeleverd. Gecontroleerde studies zijn nodig om de resultaten tussen benzodiazepinenafbouw en farmaceutische GHB met elkaar te kunnen vergelijken en te komen tot een zo effectief en efficiënt mogelijke behandelrichtlijn. Hierbij moet er aandacht zijn voor de frequentie van gebruik, de hoeveelheid GHB-gebruik, de planbaarheid van detoxificatie - bij 23% van de patiënten in de GHB monitor 1.0 was sprake van een crisis- of spoedopname - en de aanwezige comorbiditeit.

Naast detoxificatie is er voor de hulpverlening een belangrijke taak weggelegd om de hoge terugval te voorkomen of sterk te verminderen. Zo viel een aanzienlijk deel van de patiënten die participeerden in de GHB monitor 1.0 - een kwart van de patiënten - direct na de detoxificatie terug in GHB-gebruik. Er zal voor deze groep intensief ingezet moeten worden op motivatie voor vervolgbehandeling en voor verandering voor en tijdens detoxificatie. Een intensief terugvalmanagement moet aanvullend op de detoxificatie gepland worden, om patiënten te ondersteunen bij het behouden van hun abstinentie. Onderzoek moet uitwijzen in hoeverre baclofen ondersteuning kan bieden bij de reductie van craving en het voorkomen van terugval.

## Summary

### GHB detoxification in the Netherlands

Boukje Dijkstra, Arnt Schellekens & Cor de Jong

Daily use of GHB can lead to physical dependence. During 2009 the need for detoxification increased substantially. Withdrawal symptoms during detoxification can be severe and pharmacologic doses, tapering regimes and effectiveness have been studied insufficiently. There was no guideline available for addiction treatment centres. In this article we present an overview about the development of GHB detoxification in the Netherlands, discuss the dilemmas in clinical practice, pay attention to the national GHB monitor, and put this in perspective of the available (inter)national literature of GHB detoxification. Recommendations are made for the use and further development of GHB detoxification.



## Literatuur

- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Bernardi, M., Stefanini, G.F., & Gasbarini, G. (1999). A case of gamma-hydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration. *Clinical Neuropharmacology*, 22, 60-62.
- Boonstra, M.H. (2011). Ontwenning van GHB: een voorbeeldpraktijk. *Verslaving*, 7, 3-15.
- Brunt, T.M., Amsterdam, J.G. van & Brink, W. van den (2013). GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Current Pharmaceutical Design*.
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (1999). Risicoschatting-rapport betreffende gammahydroxybutyraat (GHB). Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg.
- Chin, R.L. (2001). A case of severe withdrawal from gamma-hydroxybutyrate. *Annals of Emergency Medicine*, 37, 551-552.
- Craig, K., Gomez, H.F., McManus, J.L. & Bania, T.C. (2000). Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *Journal of Emergency Medicine*, 18, 65-70.
- Cruz, H.G., Ivanova, T., Lunn, M.L., Stoffel, M., Slesinger, P.A. & Luscher, C. (2004). Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nature Neuroscience*, 7, 153-159.
- Dyer, J.E., Roth, B. & Hyma, B.A. (2001). Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Annals of Emergency Medicine*, 37, 147-153. DOI 10.1067/mem.2001.112985.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2002). *Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs*. Lissabon: EMCDDA.
- Galloway, G.P., Frederick, S.L. & Staggers, F., Jr. (1994). Physical dependence on sodium oxybate. *Lancet*, 343, 57.
- Galloway, G.P., Frederick, S.L., Staggers, F.E., Jr., Gonzales, M., Stalcup, S.A. & Smith, D.E. (1997). Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*, 92, 89-96.
- Gorsane, M.A., Kebir, O., Hache, G., Blecha, L., Aubin, H.J., Reynaud, M., & Benyamina, A. (2012). Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Substance Abuse*, 33, 336-349.
- Janssen van Raay, M. (2012). GHB-onttrekkingsverschijnselen behandeld met diazepam, baclofen en propranolol. *Psyfar*, 2, 22-25.
- Jong, C.A. de, Kamal, R., Dijkstra, B.A. & Haan, H.A. de (2012). Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *European Addiction Research*, 18, 40-45. DOI 10.1159/000333022.
- Jong, C.A. de, Kamal, R., Noorden, M. van & Broers, B. (2013). Treatment of GHB withdrawal syndrome: Catch 22 or challenge for addiction medicine? *Addiction*, 108, 1686. DOI 10.1111/add.12234.
- Kamal, R., Dijkstra, B.A.G., Iwaarden, J.A. van, Noorden, M.S. van & Jong, C.A.J. de (2013). *Practice-based aanbevelingen voor de detoxificatie van patiënten met een stoornis in het gebruik van GHB*. Amersfoort: Resultaten Scoren.
- Kamal, R., Iwaarden, J.A. van, Franzek, E., Dijkstra, B.A.G. & Jong, C.A.J. de (2013). *Detoxificatieprotocol voor GHB in de ambulante setting*. Nijmegen: NISPA.



- Kamal, R.M., Iwaarden, S. van, Dijkstra, B.A. & Jong, C.A. de (2014). Decision rules for GHB (gamma-hydroxybutyric acid) detoxification: a vignette study. *Drug and Alcohol Dependence*, 135, 146-151. DOI 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.003.
- McDonough, M., Kennedy, N., Glasper, A. & Bearn, J. (2004). Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 3-9. DOI 10.1016/j.drugalcdep.2004.01.012.
- Miotto, K. & Roth, B. (2001). *GHB withdrawal syndrome*. Texas: Texas Commission on Alcohol and Drug Abuse.
- Price, G. (2000). In-patient detoxification after GHB dependence. *British Journal of Psychiatry*, 177, 181.
- Schneir, A.B., Ly, B.T. & Clark, R.F. (2001). A case of withdrawal from the GHB precursors gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Journal of Emergency Medicine*, 21, 31-33.
- Sivilotti, M.L., Burns, M.J., Aaron, C.K. & Greenberg, M.J. (2001). Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Annals of Emergency Medicine*, 38, 660-665. DOI 10.1067/mem.2001.119454.
- Tunnicliff, G. (1997). Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a neuroactive drug with abuse potential. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 35, 581-590.
- Weert-van Oene, G.H. de, Schellekens, A.F., Dijkstra, B.A., Kamal, R. & Jong, C.A. de (2013). Detoxificatie van patiënten met GHB-afhankelijkheid. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 55, 885-890.